

Os dados disponíveis apoiam a eficácia dos AINE tópicos no alívio da dor em condições musculoesqueléticas agudas, como entorses, distensões ou lesões desportivas, bem como na osteoartrite de articulações localizadas superficialmente



## Anti-inflamatórios não esteroides tópicos

DATA 2020-12-11 AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

Tal como acontece com os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) orais, os AINE aplicados topicamente na pele produzem analgesia através da inibição da ciclo-oxigenase (COX),<sup>1-4</sup> mas atuam apenas na área de aplicação,<sup>2-4</sup> aliviando a dor e reduzindo a inflamação nas articulações e nos músculos da área afetada.<sup>4</sup>

A pele forma uma barreira entre o organismo e o meio ambiente. Entre as suas funções fisiológicas principais estão a regulação da temperatura corporal e a eliminação de água e substâncias. A camada superior, o estrato córneo, forma a barreira principal à absorção na epiderme, com um alto teor de lípidos e um conteúdo de água baixíssimo.<sup>5</sup> Para que um fármaco aplicado topicamente seja eficaz, as moléculas devem ser pequenas, de modo a difundir-se através do estrato córneo e penetrar no local de ação.<sup>6</sup> Existem grandes variações na permeabilidade da pele às diferentes substâncias.<sup>5</sup>

A penetração através da pele e a acumulação do fármaco nos tecidos-alvo desejados são importantes para a eficácia dos AINE tópicos.<sup>5</sup> As concentrações plasmáticas máximas de AINE tópicos não atingem mais de 15% das alcançadas após a administração oral de uma dose semelhante.<sup>7</sup> As concentrações nas áreas inflamadas e, em particular, no líquido sinovial das articulações também são inferiores (mas não na mesma proporção). Após a aplicação tópica, as concentrações atingidas nos meniscos ou na cartilagem podem ser 4 a 7 vezes maiores do que após a administração oral e as alcançadas nas bainhas dos tendões são várias centenas de vezes superiores às plasmáticas.<sup>8</sup> As formulações tópicas podem proporcionar concentrações analgésicas no local da inflamação, enquanto minimizam as concentrações sistémicas.

A absorção de formulações tópicas pode variar acentuadamente, mesmo entre diferentes formulações do mesmo medicamento, dependendo do fármaco, da patologia em causa e do local de aplicação. Portanto, é essencial considerar o doente, o medicamento, e o mecanismo de penetração do fármaco ao selecionar uma preparação tópica de AINE.<sup>1</sup>

### Uso terapêutico

Os dados disponíveis apoiam a eficácia dos AINE tópicos no alívio da dor em condições musculoesqueléticas agudas,<sup>6,9,10</sup> como entorses, distensões ou lesões desportivas.<sup>6,9</sup> Os AINE tópicos podem ser usados na osteoartrite (OA) de articulações localizadas superficialmente, podendo atingir níveis terapêuticos de fármaco no tecido sinovial, com menores níveis sistémicos, em comparação com a terapêutica oral.<sup>10</sup>

A eficácia e segurança de vários AINE tópicos foi avaliada inicialmente em 1998 numa revisão sistemática de 86 ensaios clínicos controlados,<sup>11</sup> incluindo um total de 10 160 doentes tratados durante uma semana para a dor aguda (contusões, entorses e distensões) e durante duas semanas para condições crónicas. Os AINE tópicos foram eficazes para o alívio da dor aguda e crónica. Não encontraram diferenças comparativamente ao placebo em relação aos efeitos adversos e à taxa de abandono do tratamento. Os fármacos com melhor evidência de eficácia foram: cetoprofeno, ibuprofeno e piroxicam. Neste trabalho, os AINE tópicos não obtiveram resultados inferiores aos administrados por via oral.

Uma revisão Cochrane concluiu que os AINE tópicos podem proporcionar bons níveis de alívio da dor em situações musculoesqueléticas agudas.<sup>6</sup> Em dores agudas leves ou moderadas causadas por pequenas lesões musculoesqueléticas, também podem ser úteis as medidas não farmacológicas como calor e frio, previamente, ou mesmo concomitantemente ao tratamento farmacológico, dependendo do tipo e extensão da lesão traumática.<sup>8</sup>

Os AINE tópicos, usados conforme necessário ou diariamente, podem proporcionar benefícios de longo prazo na OA do joelho quando combinados com medidas não farmacológicas.<sup>12</sup> Outra revisão Cochrane sobre a eficácia e segurança de AINE tópicos na dor musculoesquelética crónica em adultos incluiu informação de 10 857 participantes em 39 estudos, dos quais 32 comparavam um AINE tópico com o veículo. Em estudos com duração de 6 a 12 semanas, o diclofenac e o cetoprofeno foram significativamente mais eficazes do que o veículo no alívio

## Anti-inflamatórios não esteroides tópicos

DATA 2020-12-11 AUTOR: Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

da dor. Estes fármacos administrados topicamente podem proporcionar bons níveis de analgesia na OA do joelho, mas apenas em cerca de 10% mais pessoas do que com o veículo. Houve evidência de que pelo menos alguns dos efeitos placebo significativos observados nos estudos de longa duração são derivados dos efeitos conferidos pelo próprio veículo, e de que os efeitos dos AINE se somam aos do veículo. Poucos estudos comparavam um AINE tópico com um AINE oral, mas, no geral, mostraram uma eficácia semelhante.<sup>13</sup> Em estudos realizados na vida real, AINE tópicos e orais mostram um efeito equivalente na OA do joelho ao longo de um ano de tratamento. Uma revisão comparativa encontrou uma eficácia semelhante para os AINE tópicos e os orais. Ensaios com duração de até 12 semanas não mostraram diferença quanto à eficácia entre AINE tópicos e orais em pacientes com OA localizada.<sup>5</sup>

Em doentes com OA da mão é também sugerido o tratamento inicial com um AINE tópico. Podem ser usados especialmente em indivíduos idosos com comorbilidades. Parecem ser eficazes, mas não foram estudados nesta situação tão extensivamente como na OA do joelho.<sup>14</sup> Na revisão Cochrane, quatro estudos avaliando o diclofenac tópico e o ibuprofeno incluíram doentes com OA da mão, mostrando resultados positivos similares. Um desses estudos comparou um AINE tópico com um AINE oral mostrando semelhante alívio da dor.<sup>13,14</sup> Embora existam relativamente poucos ensaios clínicos de alta qualidade, o gel de diclofenac tópico mostrou ser eficaz em OA da mão com redução da intensidade da dor após 4-6 semanas de tratamento.<sup>5</sup>

Em doentes com alívio inadequado dos sintomas com AINE tópicos, OA sintomática em múltiplas articulações e/ou doentes com OA da anca, são usados AINE orais, na menor dose necessária para controlar os sintomas.<sup>15</sup>

Alguns estudos recentes com formulações tópicas de cetoprofeno não mostraram benefício comparativamente a um placebo tópico. Em estudos com AINE tópicos, a administração transdérmica de um placebo e a experiência anterior de alívio da dor com AINE orais podem proporcionar uma expectativa de alívio da dor nos participantes que poderia influenciar a falha de benefício clinicamente significativo de muitos AINE tópicos quando comparados com o placebo. Esses relatos não são totalmente incongruentes, pois tem sido relatado um importante efeito placebo.<sup>5</sup>

Os dados iniciais sugeriam que os AINE tópicos eram eficazes apenas para dor de curta duração, inferior a 2 semanas. No entanto, estudos posteriores observaram que o diclofenac tópico foi eficaz na redução da dor da OA do joelho por 12 semanas.<sup>6</sup>

Há poucas evidências de qualidade sobre o uso de AINE tópicos noutras dores musculoesqueléticas crónicas.<sup>13</sup>

### Aspetos de segurança

A exposição sistémica ao fármaco é substancialmente menor com os AINE tópicos do que com os orais.<sup>2,12,14</sup> Pela absorção sistémica reduzida (por ex., 5 a 17 vezes menor para o diclofenac tópico em comparação com a administração oral),<sup>10</sup> é muito menos provável que surjam efeitos adversos sistémicos.<sup>13</sup>

Os estudos sugerem que os AINE tópicos apresentam menos

efeitos colaterais.<sup>6,13</sup> Em 2010, uma revisão sistemática sobre efeitos adversos dos AINE tópicos em indivíduos idosos com OA concluiu, apesar das limitações e heterogeneidade dos dados, que os AINE tópicos têm um risco menor de eventos adversos graves em comparação com os orais.<sup>2</sup> Na revisão Cochrane de 2016 a aplicação tópica de AINE foi geralmente bem tolerada a curto e médio prazo, embora houvesse evidência de um ligeiro aumento nos eventos adversos locais com o diclofenac em comparação com o veículo ou com AINE orais, mas sem aumento com cetoprofeno. A notificação de efeitos adversos sistémicos (como distúrbios gastrointestinais) foi baixa, mas, quando relatada, não houve diferença entre o AINE tópico e o veículo (dados de qualidade muito baixa). Os eventos adversos graves foram pouco frequentes e sem diferenças entre o AINE tópico e o veículo (dados de qualidade muito baixa).<sup>13</sup> Uma meta-análise sobre o uso de AINE tópicos na OA mostrou um perfil de efeitos adversos semelhante ao placebo. Os utilizadores dos AINE tópicos relataram menos efeitos adversos, menos interrupções do tratamento devidas a efeitos adversos e menos efeitos adversos gastrointestinais do que os que usaram AINE orais. Houve mais doentes usando AINE tópicos a relatar efeitos adversos locais, comparativamente com os utilizadores de AINE orais.<sup>6</sup>

Num pequeno número de pessoas ocorrem efeitos secundários.<sup>4</sup> Os mais comumente relatados são a irritação local da pele, ou reações cutâneas no local da aplicação,<sup>2,6,9,12-14</sup> geralmente leves e autolimitadas.<sup>1</sup>

Raramente, algumas pessoas experimentam reações alérgicas a AINE tópicos.<sup>2,4,16</sup> Um aumento na sibilância foi relatado num número muito pequeno de pessoas asmáticas. Estes efeitos acontecem quando são aplicadas na pele grandes quantidades de medicamento. Com o uso de AINE tópicos existe o risco de fotossensibilidade.<sup>4</sup> Com vários AINE tópicos, especialmente com o cetoprofeno, pode surgir fotossensibilidade persistente. Também são possíveis reações fotoalérgicas fora do local de aplicação.<sup>16</sup> Deve-se evitar a exposição ao sol e a raios ultravioleta durante o tratamento com o cetoprofeno tópico e até 2 semanas após a sua interrupção.<sup>4,16</sup> A área da pele tratada deve ser coberta com roupas adequadas, mesmo em dias nublados, para protegê-la da luz solar.<sup>4</sup>

Os AINE tópicos geralmente oferecem um perfil de segurança favorável e habitualmente não estão associados aos efeitos adversos sistémicos e graves associados às formulações orais dos mesmos medicamentos,<sup>1,9</sup> especialmente no que diz respeito à baixa toxicidade gastrointestinal.<sup>17</sup> Embora o risco de toxicidade gastrointestinal, renal e cardiovascular dos AINE tópicos seja muito inferior comparativamente às formulações orais,<sup>10,12,14</sup> existem advertências de precaução, independentemente da via de administração.<sup>6</sup> É recomendável prudência em caso de insuficiência renal, bem como no tratamento prolongado em grandes áreas.<sup>16</sup>

Existe a preocupação de que os efeitos adversos sistémicos possam ser mais prováveis nos idosos e em doentes com comorbilidades, como hipertensão, diabetes tipo 2 e doença cerebrovascular ou cardiovascular.<sup>6</sup> O tratamento a longo prazo com diclofenac tópico foi considerado seguro num estudo realizado em pessoas idosas e em pessoas com risco elevado de

## Anti-inflamatórios não esteroides tópicos

DATA 2020-12-11 | AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

eventos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais.<sup>14</sup> O risco de reações graves, como ulceração gastrointestinal ou sangramento, hipertensão e eventos cardiovasculares, insuficiência renal aguda e hepatotoxicidade associados à terapêutica com AINE orais pode ser reduzido pelo uso de AINE tópicos, que podem fornecer concentrações analgésicas eficazes no local da inflamação, minimizando as concentrações sistêmicas.<sup>1</sup> Uma vantagem do uso de AINE tópicos reside na maior segurança, ao evitar os efeitos adversos graves associados à terapêutica com AINE sistêmicos, particularmente em pessoas mais idosas.<sup>6,13</sup>

Os AINE estão contraindicados em caso de hipersensibilidade ao fármaco, a outros AINE ou ao ácido acetilsalicílico.<sup>16</sup> O perfil de segurança de longo prazo dos AINE tópicos merece investigação adicional.<sup>17</sup>

Além do efeito benéfico já apontado relativamente à toxicidade sistêmica, têm sido referidas outras possíveis vantagens das formulações tópicas de AINE:

- Evitar o metabolismo de primeira passagem e a variabilidade do trato gastrointestinal na administração do medicamento.<sup>6</sup>
- Administração direta no local de ação desejado.
- A administração tópica pode ser preferida pelos doentes,<sup>6,10</sup> aumentando a adesão à terapêutica.
- Permitir a administração de medicamentos quando os doentes não podem tomar ou não toleram as formulações orais.<sup>6</sup>

### Recomendações de uso

Diversas normas de tratamento recentes reconhecem a eficácia dos AINE tópicos e seus potenciais benefícios de segurança, apoiando o seu uso na dor crônica associada à OA da mão e do joelho.<sup>5,6</sup>

A *American Academy of Orthopaedic Surgeons* incluiu os AINE tópicos nas normas de tratamento da OA do joelho.<sup>6</sup>

A norma do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda considerar o paracetamol e/ou os AINE tópicos antes de iniciar tratamento com AINE orais como terapêutica de primeira linha na OA da mão e do joelho, em adição ao tratamento de base, que inclui informação apropriada, exercício e perda de peso se existir sobrepeso ou obesidade.<sup>7</sup>

Na norma do *American College of Rheumatology* os AINE tópicos são fortemente recomendados para tratamento da OA do joelho. De acordo com o princípio de que são preferíveis medicamentos com a menor exposição sistêmica, os AINE tópicos devem ser considerados antes dos orais. Considerações práticas (por ex., lavagem frequente das mãos) e a falta de evidência direta de eficácia levam a uma recomendação condicional para o uso de AINE tópicos em OA da mão. Os AINE tópicos são uma primeira escolha apropriada para uma doença limitada. Em outros casos, particularmente em OA da anca ou se existe envolvimento poliarticular, são mais apropriados os AINE orais.<sup>18</sup>

O algoritmo de tratamento da *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) recomenda os AINE tópicos como uma opção de tratamento precoce para o tratamento sintomático de OA do joelho e da mão.<sup>5</sup>

**Em conclusão,** os AINE são recomendados em normas internacionais como uma opção de tratamento precoce para o tratamento sintomático de OA da mão e do joelho, podendo ser usados antes dos AINE orais devido ao seu melhor perfil de segurança.<sup>5,15</sup> As erupções cutâneas leves são o efeito colateral mais comumente relatado.<sup>10</sup>

Deve ser obtida informação sobre as características particulares, modo de aplicação, advertências e precauções especiais de utilização de cada medicamento através da consulta do Resumo das Características do Medicamento.

### Referências bibliográficas

1. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther.* 2015; 22(5): 388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
2. Rodríguez Alcalá FJ. Evidencias para el uso de antiinflamatorios no esteroides tópicos. *Rev Clin Med Fam.* 2013 oct [accedido a 7-09-20]; 6(3): 152-159. Disponível em: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2013000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2013000300006)
3. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *Infac.* 2008; 16(4): 17-22.
4. Topical Anti-inflammatory Painkillers. *Patient.* [accedido a 7-09-20]. Disponível em: <https://patient.info/treatment-medication/painkillers/topical-anti-inflammatory-painkillers>
5. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016; 45(4 suppl): S18-S21. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007>
6. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med.* 2013 Dec; 14 Suppl 1: S35-9. doi: 10.1111/pme.12288. PMID: 24373109.
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoarthritis: Care and Management in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Feb. [accedido a 7-09-20] Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248069/pdf/Bookshelf\\_NBK248069.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248069/pdf/Bookshelf_NBK248069.pdf)
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Dolor Punto Farmacológico nº 100. oct 2016 [accedido a 7-09-20] Disponível em: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Dolor-PF100.pdf>
9. Topical NSAIDs versus Opioids for Acute Musculoskeletal Pain: A Review of the Clinical Effectiveness. DATE: 30 January 2017. [accedido a 7-09-20] Disponível em:

10. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0844%20Topical%20NSAIDs%20versus%20Opioids%20for%20Acute%20Musculoskeletal%20Pain%20Final.pdf>
10. Tauben D, Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults UpToDate. Topic last updated: Apr 23, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
11. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 1998; 316(7128): 333-8. doi: 10.1136/bmj.316.7128.333.
12. Deveza L, Bennell K. Management of knee osteoarthritis. UpToDate. Topic last updated: Mar 23, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
13. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4(4): CD007400. Published 2016 Apr 22. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub3
14. Kloppenburg M, Kroon F. Management of hand osteoarthritis. UpToDate. Topic last updated: Mar 23, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
15. Deveza LA. Overview of the management of osteoarthritis. UpToDate. Topic last updated: Mar 23, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
16. Répertoire commenté des médicaments. CBIP. [accedido a 7-09-20] Disponível em: <https://www.cbip.be/fr/chapters/10>
17. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, Thomas T, Veronese N, Charles A, Rabenda V, Beaudart C, Cooper C, Reginster JY, Bruyère O. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019; 36(Suppl 1): 45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
18. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72(2): 149-162. doi: 10.1002/acr.24131.